

Aus der Universitäts-Frauenklinik Mainz
Direktor: Professor Dr. H. Schwalm

CYTOLOGISCHE REIHENUNTERSUCHUNGEN
ZUR FRÜHERKENNUNG
DES WEIBLICHEN GENITALCARCINOMS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von

JOHANNA WAGNER
aus Mainz



1961

Dekan: Professor Dr.med. H. Leicher
Referent: Professor Dr.med., Dr.rer.nat. W. Langreder
Korreferent: Professor Dr.med. H. Schwalm
Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 1961



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstr. 64-66

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und historischer Überblick	1
II. Das cytologische Untersuchungsverfahren von W. Langreder . .	4
a) Seine Technik	
b) Entnahmetechnik in der Sprechstunde	
III. Eigene Untersuchungen	9
IV. Diskussion	12
V. Zusammenfassung	16
VI. Literatur	18

EINLEITUNG UND HISTORISCHER ÜBERBLICK

In den letzten Jahren hat die Cytologie neben der Kolposkopie sowohl in der Klinik als auch besonders in der allgemeinen Praxis für die Frühdiagnose des weiblichen Genitalcarcinoms sehr an Bedeutung gewonnen. Es ist wichtig, daß man das Carcinom in seinen ersten Stadien erkennt, um noch durch einen rechtzeitigen operativen Eingriff eine Heilung zu erzielen.

Jedoch macht das Carcinom im Beginn keine klinischen Symptome, und es zeigen sich an der Portio keinerlei Veränderungen. Durch die Histologie, die Kolposkopie und die Cytologie wird heute ein Stadium der Zellveränderung erfaßt, das zwar noch nicht Ausdruck einer carcinomatösen Entartung ist, das aber in vielen Fällen zu einem Carcinom führt (s. Hinselmann, Papanicolaou).

Die Cytodiagnostik hat vor allem als Methode der Krebsfährstensuche eine besondere Bedeutung erlangt, da es bei neoplastischer Entartung von Geweben zu einer erhöhten Desquamation von Tumorzellen kommt und es möglich ist, diese in Sekreten und Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Im Gegensatz zur histologischen Untersuchung, bei der das Verhalten eines Zellverbandes in seiner Umgebung beurteilt wird, stützt sich die cytologische Diagnostik auf Veränderungen an den einzelnen Zellen selbst (F. A. Pouchet, R. Virchow, E. Moreau).

So wurde zur Erlangung des zur cytologischen Untersuchung notwendigen Zellmaterials eine Reihe von Methoden entwickelt und angewandt, die sich in der Entnahme- und Färbetechnik voneinander unterscheiden (G. N. Papanicolaou, J. E. Ayre, H. Limburg, H. K. Zinser, H. Igel, F. v. Mikulicz-Radecki, S. Smolka und H. J. Soost, H. J. Streicher und St. Sandkühler, J. Jäger, K. Tietze).

Als erstes wurde in Deutschland 1947 das Scheidenabstrichverfahren "Vaginal-smear" nach Papanicolaou eingeführt (Monographie von G. N. Papanicolaou und Traut). "Hierbei wird zur Entnahme des Zellmaterials eine 6 Zoll lange, 5 mm dicke Glaspipette mit Ansatz eines Gummiballons verwendet, die mit ihrem freien Ende in das hintere Scheidengewölbe eingeführt wird. Durch Aspiration wird die hier stets vorhandene Flüssigkeit in die Pipette aufgenommen und kann nun auf mehreren Objektträgern (nicht zu dick) ausgestrichen werden."

Wichtig ist bei dieser Methode die sofortige Fixation des Präparates in der Fixierflüssigkeit, noch ehe das Sekret auf den Objektträgern ausgetrocknet

ist. In der Fixierlösung kann das Präparat beliebig lange - bis zu drei Wochen - aufbewahrt bzw. in Spezialversandbehältern zum nächsten diagnostischen Institut befördert werden. - Die Entnahme soll nicht nach dem Waschen oder Baden erfolgen (s. H. Limburg).

In demselben Jahr entwickelte Ayre seine sogenannte "Spatula cytologic technic". Er empfiehlt, das Material gezielt unmittelbar von der Portio zu entnehmen, d.h. von der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze des äußeren Muttermundes.

Dazu wird von Ayre ein Spatel angegeben, der an einem Ende einen nasenförmigen Fortsatz hat. Der nasenförmige Fortsatz wird in den äußeren Muttermund hineingedrückt und der Spatel zirkulär über die Portiooberfläche hinweggeführt. Das schaufelförmige andere Ende des Spatels eignet sich besonders gut zur Entnahme des Materials bei quergestelltem Muttermund und zur Entnahme aus dem hinteren Scheidengewölbe (s. H. Igel). Zur Vereinfachung kann man auch einen in einer physiologischen Kochsalzlösung angefeuchteten Watteträger verwenden, um so gleichzeitig noch Material auch dem Cervixkanal zu entnehmen.

Die beiden erwähnten Methoden nach Papanicolaou und Ayre wurden von Hamil Murray (Univ. Georgia) kombiniert: Dieser taucht zur Gewinnung des Materials aus dem hinteren Scheidengewölbe und von der Portio einen normalen Watteträger in Kollodium und läßt ihn an der Luft erhärten. Nach dem Abstrich wird der Watteträger in ein mit Äther-Alkohol gefülltes Reagenzglas getaucht, in dem sich Kollodium und Zellen ohne Zentrifugieren absetzen. Mit einer Pipette werden dann ein bis zwei Tropfen auf einen Objektträger gebracht und nach Papanicolaou gefärbt.

Zur Entnahme des Materials aus der Cervix und dem Corpus uteri wurden noch einige besondere Instrumente konstruiert: McClure gab eine Pipette von 22 cm Länge und einem Durchmesser von 5 mm an. Sie weist außer zwei seitlich angebrachten Öffnungen eine kleine ballonartige Erweiterung auf, in der sich das aspirierte Sekret ansammelt und leicht wieder auf den Objektträger gebracht werden kann.

Cusmano verwendet eine Vorrichtung, die aus einer Saugpumpe und aus einem damit verbundenen Glasgefäß besteht, in das ein gebogenes Rohr einmündet. Bei Betätigung der Pumpe wird in dem Glasbehälter ein Vakuum erzeugt und das Material eingesaugt. Das gewonnene Sekret wird durch eine in dem Glas befindliche Fixierflüssigkeit sofort konserviert.

Nevinny - Sticke l verwendet den sogenannten "Endometrium Aspirator", der sich ebenso für die Gewinnung von Sekret aus der Scheide wie aus der Cervix und dem Corpus uteri eignet.

Ähnliche Vorrichtungen gaben Boschmann, Schram und Di Palma, Martin J. Clyman und E. L. Hecht an.

Ebenfalls spielt heute die Tamponmethode zur Früherfassung von Genital-Carcinomen eine große Rolle. Papanicolaou und Thronton verwendeten den von Draghi angegebenen Vaginaltampon. Er besteht aus gepreßter, von einer Nylonhülle umgebener Watte. Der Tampon bleibt 4 - 24 Std. in der Vagina und wird dann auf einen entfetteten Objektträger ausgestrichen und fixiert.

H. E. Nieburgs beschreibt ein Vaginal-Tampon, der ähnlich dem intravaginalen Menstruationstampon ist, dessen Watteteil aber durch einen Nylonschwamm zur Aufnahme der abgestoßenen Zellen ersetzt wird. Der Tampon wird 4 - 24 Std. in der Vagina belassen und dann der Schwamm in einen kleinen Karton zwischen Objektträgern ausgedrückt.

J. Jäger verwandte als Vaginaltampon "Tampax", bei dem durch Verschieben zweier ineinanderpassender Papprollen der eigentliche Tampon frei wird. Der Tampon bleibt 6 - 12 Std. in der Vagina, wird dann auf einen Objektträger ausgestrichen, 20 Minuten fixiert und nach Papanicolaou gefärbt.

Eine Abweichung davon schlägt K. Tietze vor, indem er einen gewöhnlichen, mit Thyrofusin-K-Lösung getränkten Mulltampon verwendet. Das Einlegen erfolgt meist im Anschluß an die gynäkologische Untersuchung durch den Arzt, während der Patient den Tupfer selbst entfernt und in einem Glasbehälter der cytologischen Untersuchungsstelle zuschickt. Dort wird der Tampon nach Papanicolaou ausgestrichen und gefärbt.

Die üblichen Färbemethoden sind die von Papanicolaou und Ayre. Jedoch wenden die verschiedenen cytologischen Laboratorien eine modifizierte Form der beiden Verfahren an.

DAS CYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN VON W. LANGREDER

H. Schwalm ließ an seiner Klinik neben dem erwähnten Verfahren der Tamponentnahme durch J. Jäger außerdem weitere Verbesserungen des Massentnahmeverfahrens zur Krebsfrüherfassung entwickeln.

W. Langreder gelangte auf diesem Wege zu einer vereinfachten Methode der Zellentnahme. Mit einer 0,5%igen Milchsäurelösung von einem pH 6 bis 6,2 wird mit einem neuen Instrument, dem "plastischen Cytophor", eine Scheidenspülung zur Gewinnung des Vaginalseiments durchgeführt. Der Gedanke, nach dem das plastische Vaginal-Cytophor arbeitet, ist eine Modifikation der gewöhnlichen Scheidendusche.

Technik

Die hierbei erforderliche Spülung wird dermaßen durchgeführt, daß mit Hilfe des plastischen Vaginal-Cytophors eine 0,5%ige Milchsäurelösung mit einem pH-Wert von 6 - 6,2 in die Vagina eingefüllt und nach kurzer Zeit wieder aspiriert wird.

Der Bau des plastischen Cytophors (s. Abb. Nr. 1a) besteht aus 2 Teilen:

1. aus einem Ansatzstück (kompressiblen Kunststoffballon),
2. aus einem Entnahmestück.

Der Kunststoffballon trägt zur Versteifung einen seitlichen Ring. Das Entnahmestück hat vorn zentral eine 4 - 5 mm durchgängige Öffnung, die bei Füllung mit Hilfe eines kleinen Pfropfens für den erforderlichen Versand verschlossen werden kann.

Die 0,5%ige Milchsäurelösung wird hergestellt, indem man in 500 ccm Aqua bidest. 5 ccm Milchsäure (90%ige mit 75% freier Säure) und 2 g NaCl löst und bis auf fast 1000 ccm mit Aqua bidest. auffüllt. Der pH von 6 - 6,2 läßt sich dann mit einer 10%igen NaOH-Lösung einstellen. Auf diese Weise wird eine genügende Konservierung der Zellen erhalten. Die 0,5%ige Milchsäurelösung hat gleichzeitig eine therapeutische Wirkung, indem sie die bakterielle Scheidenflora stabilisiert.

Das durch diese Spülung gewonnene Zellkonzentrat läßt sich ungefähr 8 Tage halten. Nach dieser Zeit kommt es zur Cytolyse, die bakteriell, chemisch oder durch andere Zusätze bedingt sein kann. Um eine längere Konservierung der Zellen zu erhalten, setzte man der Lösung 0,5% HgCl_2 (Sublimat) zu. Damit wurden dann verschiedene Patientinnen gespült. Von dem gewonnenen

Zellmaterial wurden in Abständen von einer Woche Ausstriche angefertigt. Es zeigte sich, daß es möglich war, die Zellen bis zu 4 Wochen zu konservieren.

Das gewonnene Zellmaterial ist so reichlich, daß man von einer Spülung durchschnittlich 50 Präparate herstellen kann. Es ist somit möglich, schlechte Ausstriche durch neue zu ersetzen, ohne im Gegensatz zu älteren Methoden auf eine erneute Zellentnahme aus der Vagina angewiesen zu sein.

Gleichzeitig bekommt man durch eine besondere Behandlung der Spülflüssigkeit, die im folgenden ausgeführt wird, einen Ausstrich, der von Verunreinigungen (Bakterien, Leukozyten, Erythrozyten, Schleim und Detritus) fast frei ist und eine Anhäufung von vielen nicht übereinanderliegenden Zellen aufweist.

Die Technik dieses Verfahrens läßt sich leicht erlernen und ist in einem kurzen Arbeitsgang von etwa 15 - 20 Minuten zu bewältigen.

Für jede Spülung benötigt man etwa 50 ccm der 0,5%igen Milchsäurelösung, deren Zusammensetzung oben ausführlich behandelt ist. Von der zu untersuchenden Spülflüssigkeit wird zunächst ein Probeausstrich angefertigt, um einen Überblick über die Art und die Konsistenz des Untersuchungsmaterials zu erhalten. Die Methode der Wahl ist folgende: Man läßt die Spülflüssigkeit einige Zeit stehen und erreicht dadurch eine gewisse Sedimentierung.

Von diesem Sediment nimmt man mit einer Pipette 2 Tropfen auf, bringt dieses Material auf einen Objektträger, streicht es aus (wie beim Blutaussstrich) und untersucht nach vorhergehendem Lufttrocknen das Nativpräparat unter dem Mikroskop. Die weitere Bearbeitung ist nun abhängig vom mikroskopischen Befund.

Je nach der Zusammensetzung der Spülflüssigkeit kann man das Präparat nach vier verschiedenen Methoden anfertigen (s. im folgenden Methode I - IV).

Enthält das Material nur wenig Verunreinigungen, so wird es nach der Methode I behandelt. Die Methode II wendet man bei Anwesenheit von vielen Leukozyten und Bakterien und die Methode III bei Vorhandensein von sehr vielen Erythrozyten. Zeigt das Nativpräparat jedoch reichlich Beimengen von Schleim, so stellt man das Präparat nach der Methode IV her.

Methode I: (Einfacher Ausstrich nach Zentrifugieren)

Zuerst wird die Flüssigkeit geschüttelt, auf 2 Reagenzgläser verteilt und

dann 5 Minuten zentrifugiert (Umdrehung 2000). Danach wird die überstehende Flüssigkeit mit ihren Verunreinigungen, z.B. Bakterien, abgegossen. Die Zellen selbst befinden sich im Sediment. Von hier entnimmt man etwas Material mit einem Glasstab und streicht es auf einen Objektträger aus. Man läßt das Präparat trocknen und färbt es dann 1/2 Minute mit Löffler-Methylenblau, wodurch man eine Differenzierung der einzelnen Zellen erreicht (s. Abb. 2 und 3).

Methode II: (Doppelzentrifugierung und evtl. Filtrierung)

- a) Enthält die Spülflüssigkeit nicht allzu viele Leukozyten und Bakterien, so genügt es, daß man das Sediment, das man beim erstmaligen Zentrifugieren erhalten hat, wieder mit etwas Milchsäurelösung resuspendiert und noch einmal 2 Minuten zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird wiederum abgeschüttet, etwas Material vom Sediment mit einem Glasstab auf einen Objektträger gebracht und ausgestrichen. Nach dem Trocknen erfolgt die Färbung mit Methylenblau wie bei Methode I.
- b) Sind die Beimengen von Bakterien und Leukozyten so stark, daß man morphologisch keine klaren Zellbilder erhält, so ist eine stufenweise Trennung erforderlich. Zunächst wird die Spülflüssigkeit wieder 5 Minuten zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abgegossen und der Sedimentsatz mit etwas Milchsäurelösung resuspendiert. Die Flüssigkeit bringt man in einen sog. Goochtiiegel mit speziellem Filtrierpapier (für Leukozyten), der an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist. Die bakteriellen Elemente werden durch diese Pumpe abgesaugt, die Leukozyten bleiben im Filtrierpapier hängen und den Rückstand bilden ausschließlich starke Anreicherungen von Vaginalzellen. Filtrierpapier und Rückstand werden mit einer Pinzette in ein Reagenzglas gegeben, mit Milchsäure kurz abgespült, geschüttelt und das Filter mit der Pinzette aus dem Reagenzglas entfernt. Das aus dem Filtrierpapier ausgewaschene Material wird noch einmal 2 Minuten zentrifugiert, dann weiter bearbeitet wie bei Methode I (s. Abb. 4 a und b).

Methode III: (Zusatz von Pril und anschl. Filterung)

Die Erythrozyten lassen sich durch Zusatz besonderer oberflächenaktiver Substanzen - wie z.B. Pril - leicht eliminieren. Jedoch darf die Spülflüssigkeit kein HgCl_2 enthalten, da das Sublimat die Erythrozytenwand stark stabilisiert, so daß die oberflächenaktiven Substanzen nur noch eine sehr flache Wirkung haben und somit eine Trennung von den Vaginalzellen verhindern.

Die Herstellung einer Prillösung wird so gehandhabt, daß man 3 ml käufliches Pril - abgemessen in einem 5 ml-Meßkolben - in 500 ml Aqua bidest. löst. Von dieser Prillösung gibt man einen Teil auf 10 Teile Spülflüssigkeit und ruft damit eine Erythrolyse hervor.

Die weitere Bearbeitung des Untersuchungsmaterials muß gleich erfolgen, und zwar wieder mit dem Gooch-Tiegel und einem für Erythrozytenreste durchgängigen spezifischen Filtrierpapier.

Die Verunreinigungen werden mittels der Wasserstrahlpumpe abgesaugt und zurück bleiben reine Vaginalzellen. Die weitere Verarbeitung des Präparates erfolgt wie bei Methode II (s. Abb.5a und b und Abb.6a und b).

Methode IV: (Zentrifugieren und Zusatz von Tacholiquin)

In sehr vielen Fällen enthält die Spülflüssigkeit reichliche Beimengungen von Schleim. Nach erstmaligem Zentrifugieren und Abgießen der überstehenden Flüssigkeit gibt man zum Sedimentsatz 1 ccm Tacholiquinlösung in einer Verdünnung mit Milchsäurelösung im Verhältnis 1 : 10. Die weitere Behandlung erfolgt nach der Methode IIb (s. Abb.7a und b).

An Zeit benötigt man für die einzelnen Methoden wie folgt:

Methode	I :	8 - 10 Minuten
"	IIa:	10 - 12 "
"	IIb:	15 - 20 "
"	III :	15 - 20 "
"	IV :	15 - 20 "

Die Auswertung der Ausstriche erfolgt unter einem Zeiss-Winkel-Mikroskop als Trockenpräparat ohne Ölimmersion. Es wird zuerst der Probeausstrich untersucht und anschließend das aufgearbeitete Präparat. Auf vorgedruckten Zetteln wird der cytologische Befund eingetragen und den Ärzten zugeschickt (s. Abb.8).

Entnahmetechnik in der Sprechstunde

Die Technik der Vaginalspülung kann eine verschiedene sein. Die Ärzte benutzen in der Praxis hauptsächlich zur Spülung ein Röhrenspekulum.

Die Spülflüssigkeit befand sich in einem Glasbehälter. Mit Hilfe des Röhrenspekulum wurde die Spülflüssigkeit in die Scheide eingefüllt und verweilte dort eine kurze Zeit. Anschließend wurde sie in eine Schale aufgefangen und in den Glasbehälter, in dem sich die Spülflüssigkeit vorher befand, zu-

rückgegossen. Auf diesem Weg ging wohl etwas Flüssigkeit verloren, aber so wenig, daß es nicht in Betracht zu ziehen ist. Mit dem speziellen Cytophor läßt sich dieser Nachteil beheben.

Im Labor werden in das Cytophor 50 ccm 0,5%iger Milchsäurelösung aufgesaugt. Die Öffnung wird mit Hilfe eines kleinen Pfropfens zum bequemen Versand verschlossen. Das Cytophor wird den Ärzten mit der Spülflüssigkeit zugeschickt.

Der vordere Teil des Cytophors wird in die Vagina eingeführt und ist so gearbeitet, daß es die Vaginalöffnung verschließt (s. Abb. 1b). Die Flüssigkeit wird eingefüllt und nach kurzer Zeit wieder aspiriert. Der Druck beim Einspritzen ist so groß, daß die ganze Vagina genügend ausgespült wird. Man umgeht bei diesem Entnahmeverfahren sog. "carcinom-negative Zellzonen" innerhalb der Scheide (Soost) (s. Abb. 1c und 1d).

Das Cytophor hat den Vorteil, daß der Arzt jeder Frau dieses Cytophor mit nach Hause geben und diese sich selbst spülen kann. Nach einmaligem Gebrauch ist das Cytophor nicht mehr zu verwenden.

Auf einem vorgedruckten Zettel trägt der Arzt den Namen und das Geburtsdatum der Frau ein. Er gibt kurz die wichtigsten Symptome der Krankheit an, wann die letzte Regel war, und gleichzeitig unterstreicht er die Fragestellung, welche Erkrankung vorliege (s. Abb. 8)

Die Spülung wurde vor jeder Behandlung durchgeführt, und zwar gleichzeitig mit anderen Untersuchungen. Sie ist nicht als aufhaltend oder störend zu betrachten.

Die meisten Frauen empfinden die Spülungen als sehr angenehm. Die 0,5%ige Milchsäurelösung wirkt adstringierend und hat daher einen günstigen Einfluß auf alle vaginalen Entzündungen und Ausflußerkrankungen (E. v. Jaschke).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

An Hand dieser Entnahmetechnik mit dem plastischen Cytophor und der vorhin ausgeführten Herstellung der Präparate habe ich 220 Fälle untersucht.

Dank der Mitarbeit von fünf Fachärzten für Gynäkologie und Geburtshilfe (MDeppisch, E. Wernz, W. Weil, P. Götz und L. Bellenberg) in Mainz gelang es mir, die Methode der Zellentnahme durch eine einfache Vaginalspülung und die anschließende cytologische Untersuchung zu überprüfen.

Weil in der Klinik alle untersuchten Fälle bekannt sind und der Diagnostiker am Mikroskop dadurch voreingenommen ist, wurden die meisten Spülungen in der Sprechstunde der Fachärzte für Frauenheilkunde durchgeführt.

Es wurden alle die Fälle gespült und im Labor untersucht, die eine Carcinomerkrankung den Ärzten auf Grund ihrer Untersuchungsbefunde fraglich erscheinen ließen.

Die Probeausstriche ergaben in den meisten Fällen große Beimengen von Bakterien, Leukozyten und Schleim, die eine Bearbeitung nach der Methode IIb erforderlich machten.

Es gelang nicht immer, den Schleim vollständig durch Zusatz von Tacholiquin zu entfernen, und so half ich mir dadurch, daß ich dem fertigen Sedimentsatz 1-2 Tropfen Milchsäurelösung beimengte und dann mit einer Pipette auf den Objektträger auftrug. Auf diese Weise ließ sich das Material am besten austreichen.

Von jeder Spülung wurden immer 10 - 15 Ausstriche angefertigt, von denen die beiden besten mit Methylenblau angefärbt wurden. Außerdem blieb dadurch die Möglichkeit, weitere Ausstriche nach anderen Methoden zu färben.

Die Spülflüssigkeiten mit Blutbeimengungen enthielten im Gegensatz zu den anderen weniger Zellmaterial und außerdem waren diese wenigen Zellen im Probeausstrich so von Blut überlagert, daß sie diagnostisch nicht zu verwerten waren. Durch die Zugabe von Pril (siehe Methode III) erhielt man ein von Erythrozyten fast freies Sediment, dessen Menge für mehrere Ausstriche ausreichte. Das Zellbild ergab genügend diagnostische Hinweise.

Enthielt die Spülflüssigkeit Sublimat, so war durch die Behandlung mit Pril nach der Methode III nur eine unvollständige Trennung der Erythrozyten von den Zellen zu erreichen. Das Sublimat verhinderte eine Zerstörung der Erythrozyten durch Pril und nur ein Teil der Erythrozyten ging durch das spezielle Filtrierpapier hindurch.

Das Zellbild des Ausstriches ergab dann trotz gewisser Beimengungen von Blut einen diagnostisch verwertbaren Befund. Der Sicherheit halber wurde trotzdem eine erneute Spülung mit einer 0,5%igen Milchsäurelösung ohne Zusatz von Sublimat angefordert.

Die Untersuchung der 220 Fälle ergab:

1. Sediment:

Ca-positiv	(Ca falsch positiv)	Ca-negativ	Ca-verdächtig
3	1	190	270

2. Sediment oder 3. Sediment:

Ca-positiv	(Ca falsch positiv)	Ca-negativ
3	1	217

Von den drei als carcinom-positiv diagnostizierten Fällen wurde einer nach histologischer Untersuchung als carcinom-negativ festgestellt. Das weitere Schicksal der Patientin ist unbekannt.

Bei dem einen der zwei cytologisch carcinom-positiven Fälle handelte es sich um eine 60-jährige Patientin. Sie befand sich seit 12 Jahren in der Menopause. Seit 2 Monaten hatte sie einen verstärkten gelblichen, manchmal blutigen Ausfluß. Über Schmerzen klagte sie nicht.

Makroskopisch wurde nach SpekulumEinstellung eine Entzündung und Leukoplakien an der Portio festgestellt. Eine Fachärztin führte die Spülung durch und schickte sie ins Labor. Die cytologische Untersuchung ergab verdächtige, auf Carcinom hinweisende Zellen.

Es wurde der Patientin eine Abrasio vorgeschlagen, die dann nach Einweisung in die Klinik erfolgte. Der histologische Befund ergab ein hochdifferenziertes Adeno-Carcinom vom Cervix-Typ im Sinne eines Adenoma malignum.

Das Neoplasma war operabel. Es wurde eine abd.-vaginale Uterusexstirpation nach Purandare (Operateur Prof. Dr. Schwalm) unter Mitnahme beider Adnexen vorgenommen. Die Operation verlief erfolgreich. Der Patientin geht es heute gut.

Der zweite Ca-positive diagnostizierte Fall ergab durch die cytologische Untersuchung schon im ersten Sediment genügende Ca-Hinweise.

Die 27 Ca-verdächtigen Fälle erwiesen sich beim 2. oder 3. Sediment alle

als Ca-negativ. Unter ihnen waren 22 Patientinnen im Alter von 48 - 62 Jahren, die sich in der Menopause befanden und teils starke Blutungen mit atypischen Zylinderepithelzellen aufwiesen. Die Blutungen waren zurückzuführen auf glanduläre Erosionen und Entzündungen, die sich nach weiteren Untersuchungen als gutartig erwiesen.

Bei 5 Patientinnen im Alter von 30 - 35 Jahren wurde eine Spülung vorgenommen, weil sie verstärkte Blutungen außer der Regel hatten. Das Zellbild ergab teils atypische Epithelien mit Hinweisen auf Erosionszellen.

Bei allen 27 Fällen wurde außerdem um eine wiederholte Spülung gebeten. Auch diese ergaben alle einen Ca-negativen Befund.

Bei den 217 als Ca-negativ diagnostizierten Fällen fanden sich besonders ausgeprägte Nebenergebnisse, die in folgender Tabelle zusammengefaßt sind:

- Entzündung
- Staphylokokkosis
- Trichomoniasis stärkeren Grades
- Hinweise auf Erosionszellen
- Hinweise auf Polypzellen
- Hinweise auf Myomzellen

- Funktionslose Atrophie
- Oestrogenmangel
- Hormonausfall (Klimax)
- Starke, vorzeitige Luteinisierung
- Hormonmangel
- Schlechte Proliferation
- Status nach künstlicher Hormoneinlage
- Gute fortgeschrittene Proliferation
- Mittlere Proliferation
- Progesteronmangel
- Dürftige Sekretion
- Schwache Proliferation
- Uneinheitliche Sekretionsphase nach schlechter Proliferation
- Androgenüberschuß
- Progesteronüberschuß

- Blutungen
- Cytolyse

Aus der Tabelle kann man ersehen, daß die Ausstrichbilder eine gute Hormondiagnostik ermöglichen. Gleichzeitig weisen sie Zellformen spezifischer Krankheitsbilder auf, z. B. Hinweise auf Erosions-, Myom- und Polyzellen.

In zwei Fällen wurde die Frage gestellt, ob eine Gravidität vorliegt. Auf Grund des mikroskopischen Bildes wurde dies verneint. Im Präparat wurden Hinweise auf einzelne Myomzellen erkannt, die die vorliegende Uterusvergrößerung erklärt.

Die Spülungen mit Beimengen von Blut ergaben hauptsächlich Zellbilder der Menopause, Hormonmangel, Hormonausfall, oder sie wurden als vollkommen funktionslos und atrophisch diagnostiziert. Die Blutungen selbst sind auf rein entzündliche Vorgänge an der Portio oder der Vaginalschleimhaut zurückzuführen, die alle durchaus benigne erschienen.

Die Hälfte der Spülungen wurden von den Ärzten bei sehr starkem Fluor vorgenommen. Im Probeausstrich waren massenhaft Bakterien, Leukozyten und Schleim zu finden, die als Reinheitsgrad (4) bezeichnet - je nach der zu wählenden Methode unterteilt man die Spülung in vier verschiedene Reinheitsgrade - und nach der Methode IIb aufgearbeitet wurden.

Bis auf 4 Fälle konnte ein klares morphologisches Zellbild im Präparat erkannt werden. Bei diesen 4 Fällen wurde eine vollkommene Cytolyse festgestellt, hervorgerufen durch die große Zahl der Bakterien, bei denen es sich in der Hauptsache um Staphylokokken und Trichomonaden handelt. In diesem Fall wurde um eine Wiederholung der Spülung gebeten.

DISKUSSION

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die beste Auswertungsmöglichkeit des cytologischen Zellbildes abhängig ist von der Art der Materialentnahme und dessen Aufarbeitung.

Der Vaginalabstrich allein gibt nur in höchstens 60% richtige Resultate (Zinser, H. K. u. G. Kern). Erst durch die gleichzeitige Entnahme aus dem Scheidengrund, von der Portiooberfläche und aus dem Cervicalkanal ist das bestmögliche Resultat zu erzielen (G. Kaufmann, H. Igel, F. v. Mikulicz-Radecki).

Trotz Anwendung von verschiedenen Entnahmetechniken sind vielfach wenig Zellformen im Präparat auffindbar. Ayre und Rastgeldi versuchten durch Aufschwemmung des Sekretes und durch Zentrifugierung (spezielle Zentrifuge nach Rastgeldi) eine Anreicherung des Materials zu erhalten.

Die Auswertung der Abstriche wurde häufig durch Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien, Schleim und Detritus stark erschwert. Boschann versuchte cytologische Präparate ohne Fremdbeimengungen (Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien, Schleim und Detritus) zu gewinnen, indem er eine sterile, in einer Metallhülse befindliche Nylonbürste einführte, die nur im Cavum uteri mit dem Endometrium in enge Berührung kam.

Die Methode ist jedoch umständlich und birgt durch den intrauterinen Eingriff eine große Gefahr in sich.

Das bisher beste Ergebnis zeitigte die einfache Vaginalspülung. Alle spontan von der Gesamtoberfläche des Genitale abgeschilferten Zellen werden damit erfaßt.

Durch die spezielle Aufarbeitung des Vaginalsedimentes gelingt es nicht nur, ein von Verunreinigungen (Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien, Schleim) freies Präparat zu erhalten, sondern der Ausstrich enthält jetzt durchschnittlich an Stelle von 500 Epithelien etwa 5000. Dadurch finden sich im Präparat im Gegensatz zum Vaginalabstrich jetzt wesentlich mehr zelluläre Hinweise auf ein Carcinom oder einen hormonalen Zustand.

Zur diagnostischen Auswertung werden zwei bis drei Präparate hergestellt. Aus einer Spülflüssigkeit kann man durchschnittlich 50 Präparate anfertigen. Somit ist dem Arzt jederzeit die Möglichkeit gegeben, Ausstriche nach verschiedenen Färbemethoden und Reinigungsstufen zu erhalten. Der sog. "unbrauchbare Abstrich" und der Wiederholungsabstrich fallen damit fort.

Die Beimengungen (Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien, Schleim und Detritus) sind für die Diagnose von großer Bedeutung.

An dieser Stelle soll ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß aus der Spülflüssigkeit zuerst ein Ausstrich ohne jegliche Aufarbeitung hergestellt wird. Damit dürfte die negative Beurteilung dieser Methode durch verschiedene Autoren, deren Argumente lediglich darauf beruhen, daß die oben erwähnten Beimengungen durch die Fraktionierung der festen Bestandteile des Vaginalsedimentes der Klärung des Zellbildes verloren gingen, als unberechtigt zurückgewiesen werden.

Die Vaginalspülung eignet sich durch ihre einfache technische Handhabung gut als Routinemethode angewandt zu werden.

Der Arzt kann die Scheidenspülung während seines Untersuchungsganges vornehmen, wenn möglich am Anfang und ohne jegliche Vorbehandlung der Vagina.

Diese Scheidenspülung braucht nicht unbedingt vom Arzt persönlich vorgenommen zu werden. Die Frauen können die Spülung zu Hause selbst durchführen.

Das Cytophor mit der Spülflüssigkeit kann dem Arzt oder direkt einem cytologischen Labor zugeschickt werden.

Schon Papanicolaou erwog, die Sekretentnahme mit seiner Aspirationspipette von den Frauen selbst ausführen zu lassen (Rosenthal und Abraham Oppenheim).

Zinser meint jedoch, die Methode der Sekretentnahme aus der Scheide sollte nach Möglichkeit in der Hand des Arztes bleiben, da die Auswertung der cytologischen Ergebnisse vielfach mit dem vorliegenden Befund verknüpft werden muß und die Sicherheit der Methode durch mangelhafte Entnahmetechnik stark gefährdet wird. Da bei Selbstentnahme leicht die Möglichkeit besteht, nur aus dem vorderen Teil der Scheide Sekret zu aspirieren, kann die Zahl unzutreffender Ergebnisse bei der Diagnose heraufgesetzt werden.

Das Cytophor zur Vaginalspülung ist jedoch so gebaut, daß der Druck beim Einspritzen der Flüssigkeit in die Scheide groß genug ist, um eine genügende Ausspülung der ganzen Vagina zu erhalten. Auch wenn etwas Spülflüssigkeit beim Einspritzen verloren gehen sollte, ist dieses nicht sehr wichtig, da reichlich Zellmaterial in der Spülflüssigkeit vorhanden ist.

In der Praxis werden Cytologie und Kolposkopie für die Früherkennung des weiblichen Genitalcarcinoms nebeneinander angewandt. Obwohl eine Reihe von Autoren die Kombination Cytologie und Kolposkopie befürworten, gibt es auch noch solche, die die Cytologie in Verbindung mit der Kolposkopie ablehnen.

So stellt z. B. Steegmüller, der in seiner Praxis nicht zufriedenstellende Ergebnisse mit der Cytologie erzielte, einigen Nachteilen der "cytologischen Fährtsensuche" entsprechende Vorteile der Kolposkopie gegenüber. Er sagte:

1. Das Ergebnis der Untersuchung liegt nicht sofort vor - bei der Kolposkopie ist bis auf wenige Ausnahmen eine sofortige Entscheidung die Regel.
2. Die cytologische Methode kann leicht einen unpersönlichen Charakter für den Untersucher gewinnen, der bei der Kolposkopie in der Diagnostik entscheidend mitbeteiligt ist.
3. Die Einsendung aller Abstriche an die untersuchende Stelle erfordert einen erheblichen Aufwand an Zeit, Schreibarbeit und Kosten.
4. Es ist praktisch nicht durchführbar, alle Fälle zu erfassen. Damit ent-

fällt ein Vorteil der Methode, auch bei unverdächtigem Untersuchungsbefund auf die Fährte eines Carcinoms zu führen.

5. Nicht selten wird ein wiederholtes Einbestellen der Patientin erforderlich. Dies kann zur Folge haben:

- a) Beunruhigung der Patientin - oder gänzliches Fernbleiben aus Ängstlichkeit.
- b) Schwierigkeiten mit dem überweisenden praktischen Arzt, der gelegentlich einem wiederholten Bestellen der Patientin kritisch gegenüberstehen mag.

Dazu ist folgendes zu sagen: Es ist richtig, daß ein Ergebnis einer cytologischen Untersuchung nicht sofort vorliegt. Jedoch zeigt die Erfahrung einiger Autoren (s. unten), daß mit der Kolposkopie allein nicht alle Carcinome erfaßt werden können und deswegen ein relativ kleiner Zeitaufwand, den die cytologische Methode der Vaginalspülung mit dem plastischen Cytophor erfordert, zur Sicherung der Diagnose gerechtfertigt erscheint.

Ein wiederholtes Einbestellen der Patientin ist ebenfalls nicht erforderlich, da die Spülflüssigkeit genügend Material enthält und mehrere Ausstriche ermöglicht.

Weiterhin sei betont, daß die Frauen die Spülung, deren therapeutische Wirkung von nicht geringer Bedeutung ist, als durchaus angenehm empfinden.

Die Kombination der Cytologie und der Kolposkopie wurde von einigen Autoren empfohlen. Ihre Ergebnisse sind folgende:

H. Muth: Unter 1938 Portioerosionen wurden 32 präklinische Carcinome aufgedeckt. Hierbei war die cytologische Untersuchung bei 165 Fällen (8,5%) auffällig gewesen und führte zur weiteren Aufklärung. Der Malignitätsindex beträgt demnach bei der Erosio 20% (Zahl der präklinischen Carcinome zur Gesamtzahl der auffälligen Befunde) bei Einsatz der Cytologie, 12% bei Einsatz der Kolposkopie. Die Anwendung beider Methoden sichert die besten Ergebnisse.

Ernst Navratil: Die gleichzeitige Anwendung beider Methoden verspricht eine größere Sicherheit. Während mit der Kolposkopie allein von 143 Fällen 106 = 74,1%, mit der Cytologie allein 113 = 79% gesichert werden konnten, erzielte die gleichzeitige Anwendung beider Methoden eine Sicherheit von 95,8%.

Hans Klaus Zinser ist der Auffassung, daß sich die Kombination der kolposkopischen Untersuchung mit dem Zelltest als tragfähigste Form der Carcinom-

früherfassung am besten bewährt hat, wenn auch die Treffsicherheit der Kolposkopie dem cytologischen Verfahren unterlegen ist.

Die Verfasser Warren R. Lang und A. E. Rakoff stimmen mit der Anschauung der meisten deutschen Autoren überein, wenn sie sagen, daß es keine Alternative - Cytologie oder Kolposkopie - geben darf, sondern daß beide Methoden gleichzeitig angewandt werden müssen.

Abschließend ist folgendes zu sagen:

Das Ergebnis der cytologischen Untersuchung hat gezeigt, daß die Methode der Vaginalspülung mit dem plastischen Cytophor zur Gewinnung des Vaginalsedimentes, nicht zuletzt in Hinsicht auf die einfache technische Handhabung geeignet ist, als Routinemethode neben der Kolposkopie zur Früherfassung des weiblichen Genitalcarcinoms in der Sprechstunde des Arztes angewandt zu werden.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1.) Zur Entdeckung cytologisch faßbarer Ca-Hinweise wurde eine cytologische Reihenuntersuchung an der Universitäts-Frauenklinik Mainz und in der Sprechstunde verschiedener Fachärzte für Frauenheilkunde durchgeführt.
- 2.) Mit einem plastischen Vaginalcytophor, dessen Füllung 50 ccm einer 0,5%igen Milchsäurelösung von einem pH = 6,2 ist, wurde bei 220 Frauen eine Vaginalspülung vorgenommen.
- 3.) Von dem aus der Spülflüssigkeit gewonnenen Vaginalsediment wurden zunächst Nativpräparate hergestellt. Der einfache Sedimentausstrich genügte in 1/3 der Fälle für die Entdeckung von Ca-Hinweisen.
- 4.) Bei den Reinheitsgraden III und IV werden die Ca-Hinweise durch Bakterien, Erythrozyten, Leukozyten, Schleim und Vaginaldetritus verdeckt. Es sind deshalb verschiedene Reinigungsprozesse mit der Spülflüssigkeit erforderlich: Die bakteriellen und leukozytären Beimengungen lassen sich durch zweimaliges Zentrifugieren und mit Hilfe der Filtrierung durch einen Gooch-Tiegel entfernen. Durch Beimischung von Pril werden die Erythrozyten eliminiert.

- 5.) Es wurden 220 Frauen gespült, bei denen klinisch kein Carcinom diagnostiziert war. Die cytologische Untersuchung ergab folgendes Ergebnis:
1. Sediment: Ca-positiv 3 Fälle, davon war 1 Fall nach histologischer Untersuchung falsch-positiv. Ca-negativ 190 Fälle und Ca-verdächtig 27 Fälle. Im 2. oder 3. Sediment wurden die 27 Ca-verdächtigen Fälle als Ca-negativ diagnostiziert.

In den meisten Fällen wurden die Spülungen bei starkem Fluor durchgeführt. Die Präparate mußten mit dem Reinheitsgrad IV bezeichnet werden und machten daher eine entsprechende Aufarbeitung erforderlich.

- 6.) Bei diesen 220 Spülungen hat sich gezeigt, daß der behandelnde Arzt in der Sprechstunde durch die bloße Entnahme zeitlich kaum beansprucht wird. Die folgende Aufarbeitung der Spülflüssigkeit kann das Labor später in Ruhe durchführen.
- 7.) Die Vaginalspülung mit dem Cytophor bewährte sich bei dieser Technik als ideale Methode, da sie
- a) sowohl für den Arzt, die Sprechstundenhilfe als evtl. für die Frauen selbst einfach auszuführen ist.
 - b) Das gewonnene Zellmaterial läßt sich acht Tage aufbewahren und bei Zusatz von Sublimat (0,5‰) ist eine Konservierung der Zellen von ca. 4 Wochen möglich.
 - c) Im Sedimentausstrich findet sich eine Vielzahl von Ca-Hinweisen, da der Sedimentausstrich im Gegensatz zum Vaginalabstrich an Stelle von durchschnittlich 500 Epithelien 5000 enthält.
 - d) Aus der Spülflüssigkeit können mehrere Präparate hergestellt werden, wodurch der sog. "schlechte Ausstrich" entfällt und eine wiederholte Entnahme nur in seltenen Fällen erforderlich ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- Acher, Robert P.: The Papanicolaou smear technique to detect early cancer in cervix uteri. A report on its use in general practice. (Die Papanicolaou-Smeer-Technik für die Frühdiagnose des Collumcarcinoms in der allgemeinen Sprechstunde). J. Indiana State Med. Ass. 50:441-443 (1957)
- Allan, Malcolm S.: Ten thousand vaginal smears in the private practice of gynecology. (Zehntausend Vaginalabstriche in der gynäkologischen Privatpraxis.) (New England Obstetr. and Gynecol. Soc., May 1954). Obstetr. and Gynecol. 6, 482-486 (1955)
- Ayre, J. E.: Selective cytology smear for diagnosis of cancer. Amer. J. Obstetr. Gynecol. 53, 609 (1947)
- Berger, J.: Wahl und Leistungsfähigkeit der Methoden in der Früherfassung des Collumcarcinoms. (Univ.-Frauenklin., Basel) Schweiz. med. Wschr. 1954, 860-867
- Berger, J. und J. Breitner: Der Wert des Vaginalabstriches für die prognostische Beurteilung des Genitalcarcinoms. (Univ.-Frauenklin., Basel) Gynäkologie (Basel. Dtsch. med. Wschr. 1955, 140, 258-262
- Boschann, H. W.: Cytologie des Kavumspirats bei gut- u. bösartigen Erkrankungen. (Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Gynäk., 31. Versammlg., Heidelberg, 18.-22. IX. 1956) Arch. Gynäk. 189 376-382 (1957)
- Boschann, H. W.: Leistung, Möglichkeiten und Grenzen der gynäkologischen Zytodiagnostik. (Frauenklinik, Freie Univ. Berlin). Berl. Med. 8, 477-479 (1957)
- Boschann, H. W.: Technik der gynäkologischen Zytodiagnostik für Praxis, Laboratorium und Klinik. Berlin, Walter De Gruyter (1959)
- Bruntsch, K. H.: Gynäkologische Diagnostik des praktischen Arztes. I. Technik und Bedeutung der cytologischen Krebsfährten-suche für die Erkennung des Collum-Carcinoms in der ärztlichen Sprechstunde. (Univ.-Frauenklin., Freie Univ. Berlin). Med. Klin. 1956, 1744-1746
- Brunschwig, Alexander: A method for mass screening for cytological detection of carcinoma of the cervix uteri. (Eine Methode für die cytologische Reihenuntersuchung zur Entdeckung des Collumcarcinoms.) (Mem. Centre f. Canc. and Allied Dis., New York.) Cancer (Philadelphia) 7, 1182-1184 (1954)
- Brunschwig, Alexander and Georg Papanicolaou: Detection of endometrial adenocarcinoma by tampon-smear method. (Entdeckung von Korpus-

- carcinomen durch Tampon-Smear-Methode.) (Mem. Centre and All. Dis. and Cytol. Laborat., Dept. of Anat., Cornell Univ. Med. School, New York) Cancer (Philadelphia 10, 120-123 (1957))
- Burghardt, E. und F. Bajardi: Ergebnisse der Früherfassung des Collumcarcinoms mittels Cytologie und Kolposkopie an der Univ.-Frauenklin. Graz 1954 (Univ.-Frauenklin., Graz) Arch. Gynäk. 187, 621-637 (1956)
- Clyman, Martin, J.: Cannula aspirators for vaginal, endocervical, and endometrial cytology. (Kanülenaspiratoren für cytologische Entnahmen aus der Scheide, dem Cervicalkanal und dem Corpus uteri.) (Dept. of Obstetrics and Gynecol., Mount Sinai Hosp., New York, N. Y., Sect. Mett. Amer. Acad. of Obstetrics and Gynecol., New York City, 26. II. 1954). Obstetr. a. Gynecol. 6, 258-261 (1955)
- Ernst, Amalia: Cytology in gynecology. Review and results. (Gynäkologische Zytologie. Überblick und Ergebnisse.) J. Amer. Med. Women's Assoc. 11, 350-354 (1956)
- Fening, Walter: Papanicolaou smear in private practice. (Die Smearuntersuchung nach Papanicolaou in der Privatpraxis.) Obstetr. a. Gynecol. 10, 646-650 (1957)
- Feustel, Alexander: Zur cytologischen Krebsfrüherfassung in der ambulanten Sprechstunde. (Städt. Frauenklinik, Leipzig). Zbl. Gynäk. 77, 1143-1146 (1955)
- Gansau, H. und J. Nevinny-Stickel: Kritische Betrachtungen zum Wert der Zytologie und Kolposkopie für die Früherfassung des Collumcarcinoms. (Univ. Frauenklin., Freie Univ., Berlin.) Ärztl. Wschr. 1957, 1061-1064
- Hartmann, P.: Möglichkeiten und Grenzen der Cytodiagnostik. (Path. Inst., Med. Akad., Düsseldorf.) Dtsch. med. Wschr. 1955, 1839-1841 u. 1850
- Hecht, E. L.: The endometrial aspiration smear and clinical value. (Der Aspirationsabstrich vom Endometrium; Stand der Forschung und klinischer Wert.) (Dept. of Obstetr. and Gynecol., Univ. Coll. of Med., New York. (New York Obstetr. Soc. 14 XII. 1954)). Amer. J. Obstetr. 71, 819-833 (1956)
- Held, E., W. E. Schreiner und I. Oehler: Bedeutung der Kolposkopie und der Cytologie zur Früherfassung des Genitalcarcinoms. (Univ.-Frauenklin., Zürich). Schweiz. med. Wschr. 1954, 856-860
- Hopman, B. Cornelius and S. C. Werch: A cytologic clearing technique for endometrial diagnosis. (Eine cytologische Reinigungstechnik zur

- Endometriumsdiagnostik.) (Dept. of Path. Obstetr. and Gynecol., Univ. of Miami School of Med. and Ischson Mem. Hosp., Miami Fla.) Obstetr. a. Gynecol. 11, 267-272 (1958)
- Igel, H.: Gynäkologische Zytodiagnostik. Berlin, Walter De Gruyter (1959)
- Jäger, Jost: Krebsfährtsensuche durch Zytodiagnostik mittels Vaginaltampons. (Bericht über 500 Untersuchungen.) (Univ.-Frauenklin., Mainz). Die Medizinische 1957, 479-482
- Kaufmann, C., H. Runge, K.-G. Ober, P. Stoll: Früherkennung des Collumcarcinoms. Leistungen und Grenzen der Kolposkopie, Cytologie und Histologie. (51. Tagung d. Dtsch. Ges. d. Gynäkologie, Heidelberg Sept. 1956, Präsident H. Runge.) Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. VI, 75 S. u. 19 Abb.
- Kjellgren, Olle: Gynäkologische Cytodiagnostik. Eine Übersicht. (Gyn.-avd. Cytol. laborat., Jubileumsklin. och Kvinnoklin. I. Sahlgrenska sjukh., Göteborg.) Sv. Läkartidn. 1954, 2681-2708 (Schwedisch)
- Lang, Warren R. and A. E. Rackoff: Colposcopy and cytology. Comparative values in the Diagnosis of cervical atypism and malignancy. (Kolposkopie und Cytologie - Vergleichende Wertung in der Diagnose cervical Atypien und maligner Neubildungen.) (Dept. of Obstetr. and Gynecol., Jefferson Med. Coll. and Hosp., Philadelphia). Obstetr. a. Gynecol. 8, 312-317 (1956)
- Laren, H. C. Mc, C. W. Taylor and M. E. Attwood: Cytological diagnosis in gynecological practice. (Die cytologische Diagnose in der gynäkologischen Praxis). Lancet 1958, I, 398-400
- Limburg, H.: Die Früherkennung des Uteruscarcinoms. Histologie, Kolposkopie, Kolpophotographie, Cytologie, Biochemische Methoden. Dritte erw. u. verb. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1956
- Mikulicz-Radecki, F. v.: Früherkennung und Behandlung des weiblichen Genitalcarcinoms. Ferdinand Enke 1957
- Murray, Hamil: A modified cytological technique for the detection of uterine carcinoma. (Über eine Modifikation der cytologischen Technik zur Entdeckung der Uteruscarcinome.) (Laborat. of Exfoliative Cytol., Emory Univ. Hosp. and Dep. of Path., Emory Univ. School of Med., Emory Univ., Georgia.) Cancer (Philadelphia) 7, 518-521 (1954)
- Muth, H.: Zur Frühdiagnostik des Collumcarcinoms. (Kolposkopische-cytologische Untersuchungen.) (Städt. Frauenklin. (Dudenstift), Dortmund). Zbl. Gynäk. 78, 1825-1829 (1956)
- Navratil, Ernst: Resultats du diagnostic précoce du cancer du col à la clinique gynécologique de l'Université de Graz. (Ergebnisse der Früh-

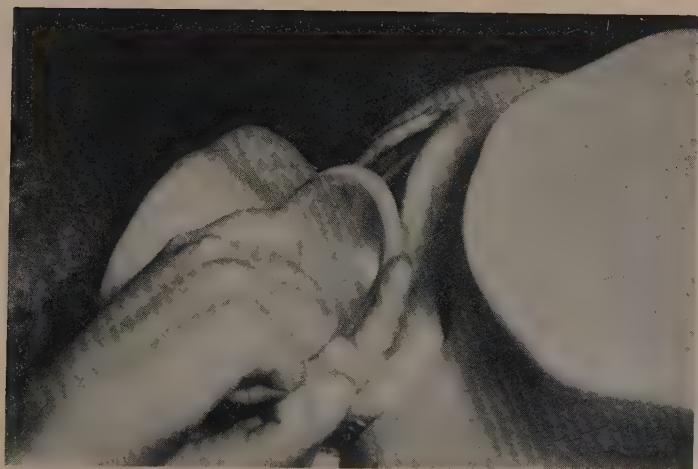
- diagnostik des Collumcarcinoms an der Universitäts-Frauenklinik Graz.)
Gynec.prat. 5, 197-201 (1954)
- Nieburgs, H. E. : Detection of cancer in the cervix uteri. Use of new method of cell collection. (Entdeckung des Cervixcarcinoms. Eine neue Methode zur Zellgewinnung.) (Catalog. Centre, Bethel Hosp., Brooklyn, N. Y.) Obstetr. a. Gynecol. 7, 10-14 (1956)
- Nieburgs, H. E. : A comparative study of different techniques for the diagnosis of cervical carcinoma. (Ein Vergleich verschiedener Abnahmetechniken für die Cytodiagnostik des Cervixcarcinoms.) Amer. J. Obstetr. 72, 511-515 (1956)
- Oppenheim, Abraham, Theodore Rosenthal and Margarete C. Modin: Mass screening techniques für cancer of the cervix. (Technik eines Massensuchverfahrens für den Krebs der Cervix.) (City Dept. of Health, New York.) Amer. Med. Assoc. 161, 1067-1069 (1956)
- Papanicolaou, Georg: Cytological evaluation of smears prepared by the tampon method for the detections of carcinoma of the uteri cervix. (Cytologische Bewertung von mittels Tampons gewonnenen Smears bei der Collumcarcinomsuche.) (Cytol. Laborat., Dep. of Anat., Cornell Univ. Med. School, New York.) Cancer (Philadelphia) 7, 1185-1190 (1954)
- Papanicolaou, G. N. and H. F. Traut: Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. Commonwealth Fund. New York (1943)
- Rastgeldi, S. and I. Turanli: Concentration of malignant cells from vaginal washings by means of a new type of centrifuge. (Über die Anreicherung von malignen Zellen, gewonnen durch Vaginalspülungen und Anwendung einer Zentrifuge von neuem Typ.) (Chemistr. Dept. II, Karolinsky Inst. and Gynecol. Dept. Radiumhemmet, Karolinska Hosp., Stockholm.) Acta obstetr. gynec. Scand. 37, 393-415 (1958)
- Rechnitz, Kurt: Über die Bedeutung der Cytodiagnostik für die Früherkennung des Portiocarcinoms. (I. Frauenklin., Med. Univ., Budapest.) Gynäkologia (Basel) 141, 48-56 (1956)
- Rosenthal, Theodore and Abraham Oppenheim: Evaluation of cancer prevention detection centers. (Bewertung der Krebsentdeckungs- und Verhütungszentren.) New York City Dep. of Health, New York. J. Amer. Med. Assoc. 155, 538-514 (1954)
- Scott, Roger B., Arthur M. Brown and James W. Reagan: Comparative results of the routine Papanicolaou and the Draghi-Tampon cytologic studies in atypical hyperplasia of the cervix and uterine cancer. (Vergleichende Untersuchungen mit der cytologischen Routineuntersuchung nach

- Papanicolaou und der Draghi-Tampon-Methode bei atypischer Hyperplasie der Cervix und dem uterinen Carcinom.) (Dep. of Obstetr. and Gynecol. and Inst. of Path. of Univ. Hosp. of Cleveland and Western Res. Univ. School of Med., Cleveland, Ohio.) Amer. J. Obstetr. 73, 349-353 (1957)
- Smolka, H. und H. J. Soost: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Cyto-diagnostik. Mit. ein. Geleitw. von E. Philipp. Stuttgart: Georg Thieme 1956
- Stoll, Peter: Zelluläre Differenzierungsstufen im Vaginalsekret und ihre Bedeutung für die gynäkologische Cytologie. (Univ.-Frauenklinik, Heidelberg.) Z. Geburtsh. 114, 130-179 (1954)
- Thornton, Madeline J.: Tampon method for mass screening to detect carcinoma of cervix uteri. (Tamponmethode für Reihenuntersuchungen zur Entdeckung des Collumcarcinoms.) Dep. of Obstetr. and Gynecol., Univ. Hosp., Univ. of Wisconsin Med. School, Madison.) J. Amer. Med. Assoc. 159, 1177-1180 (1955)
- Tietze, K.: Über eine Tamponausstrichmethode in der cytologischen Diagnostik. (Geschwulstberatungsstelle, Arbeitsgemeinschaft f. Krebsbekämpfung in Niedersachsen, Landesfrauenklin., Celle.) (53. Tag. Nordwestdtsch. Ges. Gynäk., Teil 26 V. 1957) Geburtsh. und Frauenheilk. 18, 746-753 (1958)
- White, T. R.: Practical experience with the Papanicolaou-Traut vaginal smear. (Praktische Erfahrung mit dem Vaginalabstrichverfahren nach Papanicolaou-Traut.) (Genève, 26.-31. VII. 1954) Congr. internat. de Gynécol. et d'Obstetr. Genève 1954, 119-123
- Wied, Georg L.: Importance of the site from which vaginal cytologic smears are taken. (Über die Bedeutung des Ortes, von dem "vaginal smears" abgenommen werden.) (Dep. of Obstetr. and Gynecol. and Univ. of Chicago III.) Amer. J. Clin. Path. 25, 742-750 (1955)
- Zimmer, S.: Erfahrung mit der Cytodiagnostik bei der Carcinomfährstensuche in der Praxis. Dtsch. Gesundheitswesen 1957, 1466-1468
- Zinser, Hans-Klaus: Fortschritte der cytodiagnostischen Methodik. (Univ. - Frauenklin., Greifswald.) Geburtsh. u. Frauenheilk. 14, 989-1004 (1954)
- Zinser, Hans-Klaus: Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. 2. verb. Aufl. unt. Mitarb. von A. Schmitt, Jena: Gustav Fischer 1957

ABBILDUNGEN

Abb. 1 a Das "plastische CYTOPHOR" zur Zellentnahme aus der Vagina; gefüllt mit einer 0,5%igen Milchsäurelösung. Es besteht aus einem kompressiblen Kunststoffballon und aus einem Entnahmestück zur Einführung in die Vagina. Die Öffnung wird mit einem Pfropfen zum Versand verschlossen.

Abb. 1 b Handhabung des Cytophors während der Scheidenspülung. Das Entnahmestück ist in die Vagina eingeführt. Der Haltering fest an die Vulva angepreßt.



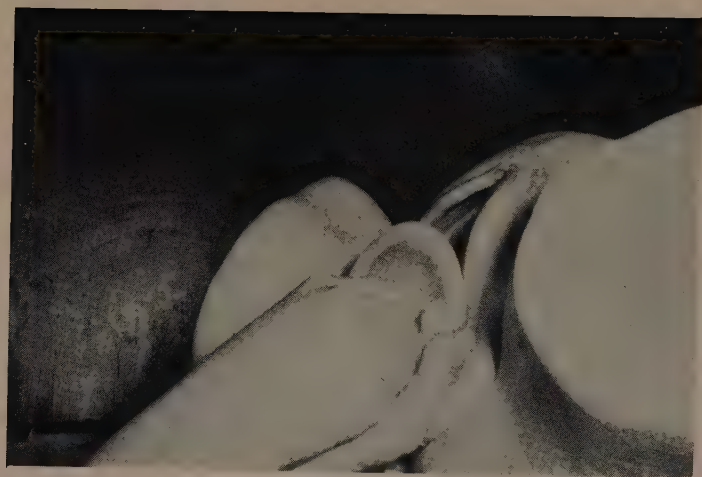


Abb. 1 c

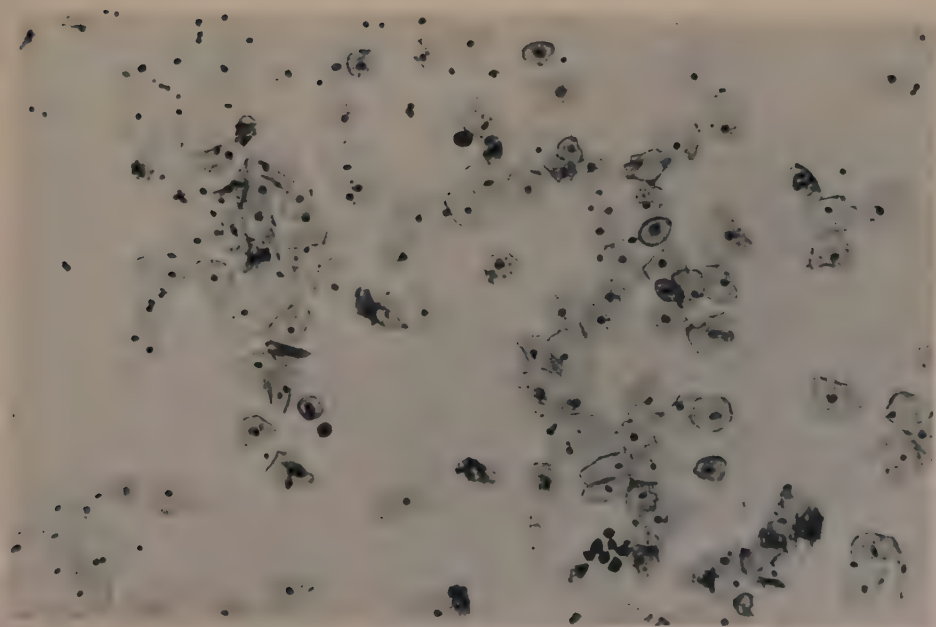
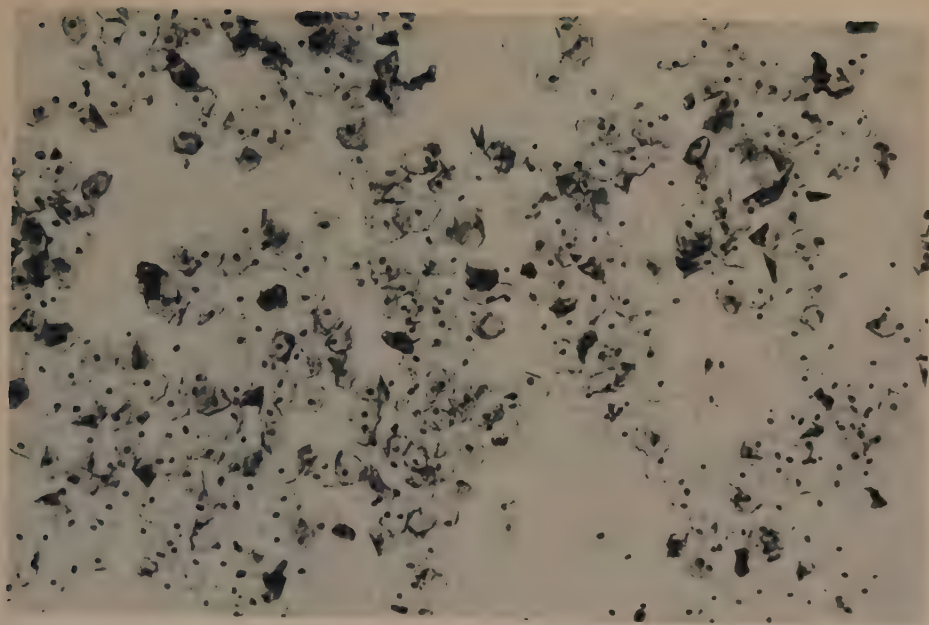
Abb. 1 d

Abb. 1 c u. 1 d Die Flüssigkeit wird bei leichtem Druck auf den Knopf exprimiert und nach kurzer Zeit wieder aspiriert. Sie enthält dann reichlich Vaginalzellen.

Abb. 2 Methylenblaufärbung (63fache Vergrößerung)
L.F. 45 Jahre Oestrogenwirkung

Abb. 3 Methylenblaufärbung (63fache Vergrößerung)
I.B. 52 Jahre Androgenwirkung (Menopause)

Abb. 2 u. 3 Die mit dem plastischen Cytophor gewonnene vaginale Spül-
flüssigkeit enthält in ihrem Bodensatz bzw. Sediment dichte Anhäu-
fungen von Scheidenepithelien (Baktieren und sonstige Blutbestand-
teile). Die oben und unten abgebildeten Sedimentausstriche zeigen
die Verhältnisse bei Reinheitsgrad I.



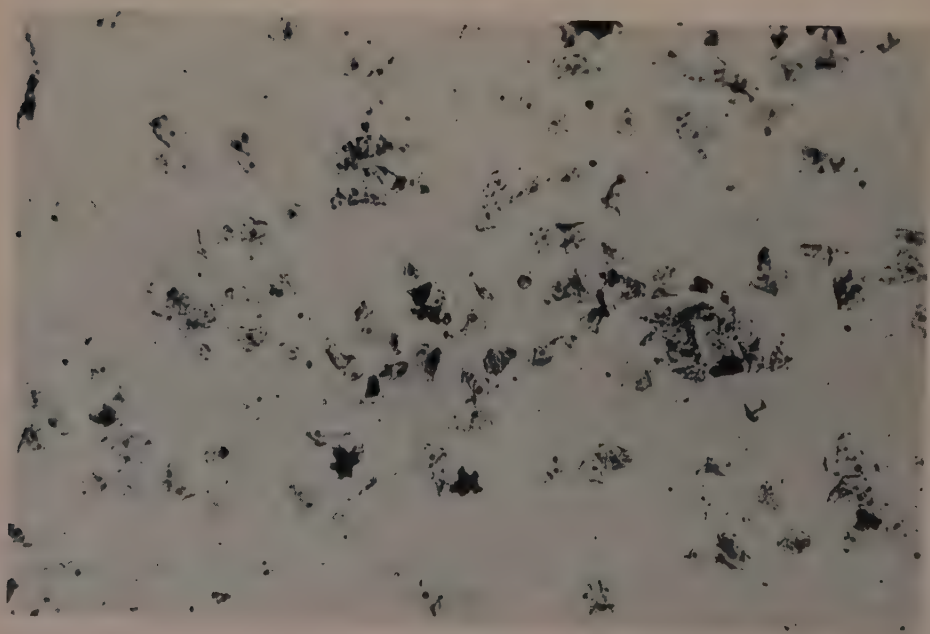
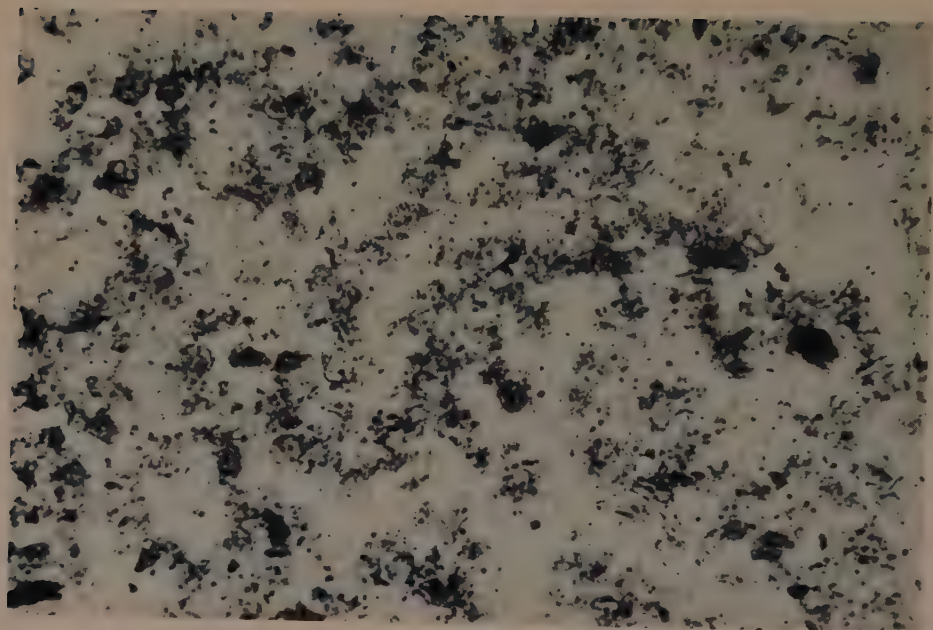


Abb. 4 a u. b Methylenblaufärbung (63fache Vergrößerung)
M.F. 47 Jahre Oestrogenwirkung

Abb. 4 a Der vaginale Sedimentausstrich bei Reinheitsgrad IV enthält genau wie der einfache Abstrich bei derselben Patientin massenhaft Bakterien, Leukozyten, Detritus und zytologische Epithelien. Durch einfaches Zentrifugieren und evtl. Filterung lassen sich die Bakterien und Leukozyten leicht von den Epithelien trennen (s. Abb.4b). Damit bekommt der mikroskopische Diagnostiker klare Zellbilder zu Gesicht, was bei Verdacht auf Carcinom außerordentlich wichtig ist.

Abb. 4 b Nach Aufarbeitung derselben Spülflüssigkeit bei Reinheitsgrad IV (s. Abb.4a) durch zweimaliges Zentrifugieren und mit Hilfe von Filterung durch einen Gooch - Tiegel gelang es, die bakteriellen und leukozytären Verunreinigungen fast ganz zu entfernen. Man erhält so ein klares Zellbild, das die Suche nach Ca-Hinweisen außerordentlich erleichtert.

Abb. 5 a u. b Methylenblaufärbung (63fache Vergrößerung)
W. H. 30 Jahre Androgenwirkung

Abb. 5 a Der Sedimentausstrich enthält massenhaft Erythrozyten. Da bei starken Blutungen der Verdacht auf ein Carcinom außerordentlich groß ist, ist es zur Klärung der Diagnose sehr wesentlich, ein klares Blickfeld mit Anhäufungen von dicht nebeneinander liegenden Zellen zu erhalten. Der Spülflüssigkeit war zur längeren Konservierung Sublimat zugesetzt. Erst durch Zugabe von Pril können die Erythrozyten eliminiert werden (s. Abb. 5b).

Abb. 5 b Durch Beimischung von Pril versuchte man die Erythrozyten zu eliminieren. Da das Sublimat die Erythrozytenwand stark stabilisiert, hatten die oberflächenaktiven Substanzen (Pril, Rei) nur eine flache Wirkung und verhinderten eine vollkommene Trennung von den Vaginalzellen. Der Sedimentausstrich ermöglicht jedoch eine genügende diagnostische Auswertung.



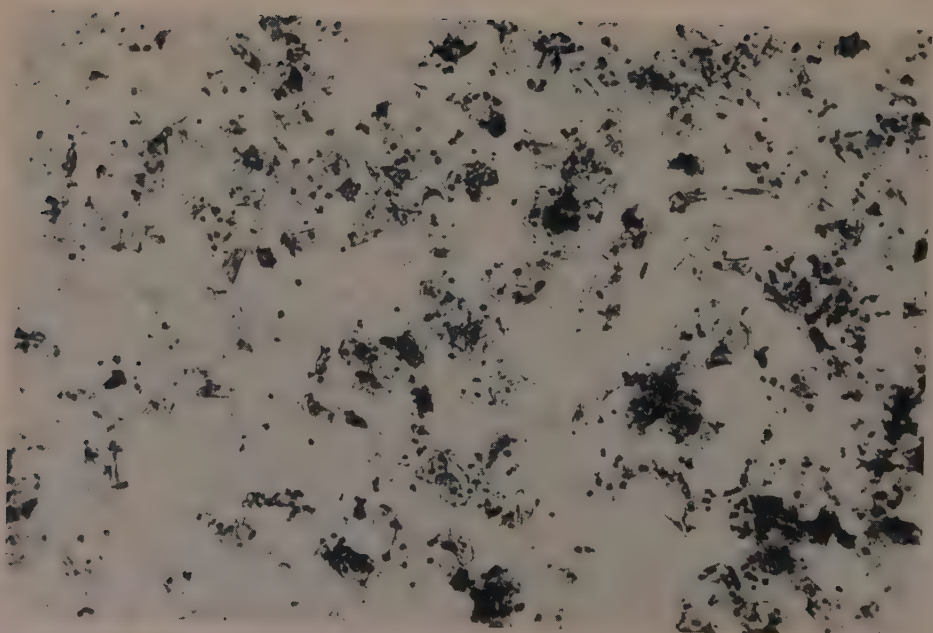
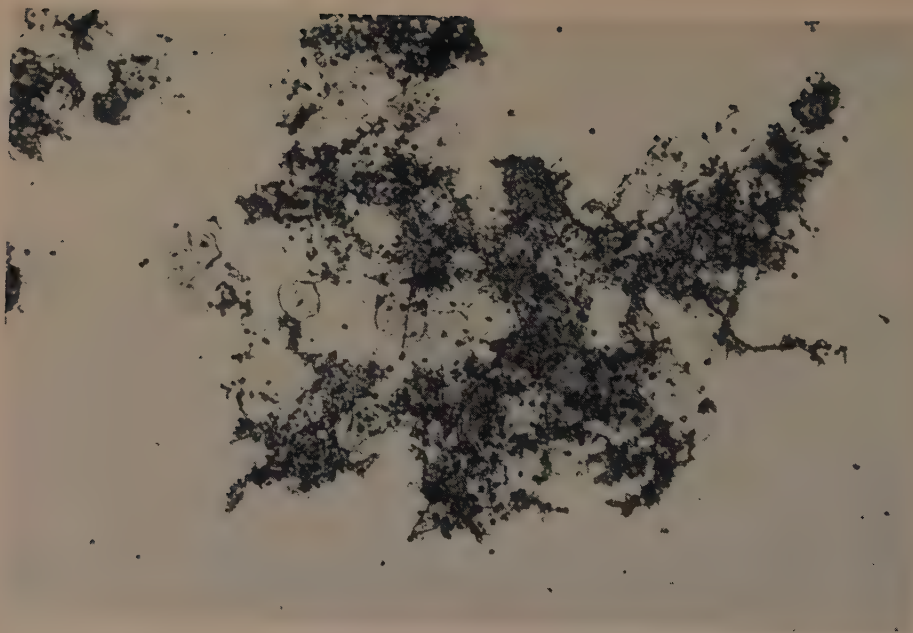


Abb. 6 a u. b Methylenblaufärbung (63fache Vergrößerung)
E. M. 40 Jahre Oestrogenwirkung

Abb. 6 a Die vaginalen Epithelien werden durch starke Blutbeimengungen und reichlich Schleim zusammengeballt, und diese ermöglichen keine ausreichende Diagnose für die Suche nach Ca-Hinweisen.

Abb. 6 b Die Spülflüssigkeit enthielt in diesem Falle kein Sublimat, und nach Zugabe von Pril konnten die Erythrozyten gut eliminiert werden.

Abb. 7 a u. b Methylenblaufärbung (63fache Vergrößerung)
A. N. 43 Jahre Progesteronwirkung

Abb. 7 a Die meisten Spülungen wurden bei starkem Fluor durchgeführt, wodurch das Zellbild durch reichlich Schleim verschleiert war und keine diagnostische Auswertung ermöglichte.

Abb. 7 b Nach Zugabe von 1 ccm Tacholiquinlösung in einer Verdünnung mit Milchsäurelösung im Verhältnis 1 : 10 ließ sich der Schleim leicht entfernen. Der Sedimentausstrich zeigt ein dichtes und klares Zellbild.



Von Station: Dr. ... Datum: 6.2.58

Hülpisch Katharina

Name, Vorname, Alter geb. 30.8.15

L. Regel:

30.1.58

Hormone: /

Menop. seit: /

Ausfallersch.: /

Bestrahlung:

Fragestellung:

smear indirekt:

Funktion

Gravidität

smear direkt:

Erosion

Polyp

Carcinom

Klin. Diagnose:

Erosion

Frühre U. No.:

Fluor

O. O. 165

Cytologischer Befund: Nr.

Pl. Ep.	a	normal b	abnorm a b	atypisch a b
5				
4				
3				
2				
1				
n. Kern				
Cervix				
Körpus				
Ery:	Dö:	Leuko:	Bakt:	
Histio:	Trichom:	Plize:		
Reinheitsgrad	(1) (2) (3) (4)			

Oestrogen h, m, t,	Erosion	Ca (I) (II) negativ
Progesteron m, t	Polyp	
Androgen	Leukoplakie	Verdächtig (III) Wiederholung
Menstruation	Entzündung	
Gravidität	Blutung	(IV) (V) positiv
Funktionslos		
Atrophie		
postmenstruationem		

Mehrkernigkeit

Mitosen

Fibercells

Kernpyknosen

Kaulquappenform

Kernzerfall

Kernvakuolen

Gr. Kern i. r. Pl.

Hyperchromasie

Unschärfe Kerngr.

Unschärfe Pl. gr.

Cytolyse

ungenügend

Abb. 8 a

Auf diesem vorgedruckten Zettel werden vom behandelnden Arzt folgende Eintragungen gemacht:
1. Name, Vorname und Alter. 2. Wann die letzte Regel war. 3. Fragestellung; Unterstreichen der vorliegenden Krankheit. 4. Vorläufige Diagnose.

An Station: Dr...

Datum: 26.2.58 U.-Nr.

Hühnisch

Katharina

30.5.15

(Name)

(Vorname)

(Alter)

smear direkt

indirekt

Lokal:

Funktion:

Oestrogen hoch – mittel – tief

Progesteron / Androgen ↑

Menstruation / postmenstruationem

Funktionslos / Atrophie

Gravidität

Erosion

Polyp

Blutung

Entzündung

Leukoplakie

Carcinom:

I II negativ

III verdächtig Wiederholung

IV V **positiv**

Ery: ++ Leuko: ++ Dö:

Bakt: Tricho: Pilz:

Reinheitsgrad (1) (2) (3) (4)

ungenügend

Abb. 8b Das Ergebnis der cytologischen Untersuchung wird auf diesem Abschnitt eingetragen und dem Arzt zugeschickt.

Für Hilfe und Anregung, die sich nicht nur auf die Problemstellung selbst, sondern auch auf die praktische Ermöglichung der experimentellen Untersuchungen erstreckte, sage ich Herrn Professor Dr. med., Dr. rer. nat. W. Langreder meinen Dank.

LEBENS LAUF

Ich, Johanna Wagner, wurde als Tochter des Professors für gerichtliche Medizin Dr. Dr. Kurt Wagner am 2.1.1935 in Berlin geboren. Von 1941 bis 1945 besuchte ich die Volksschule in Frankfurt. Nach bestandener Aufnahmeprüfung für die Oberschule kam ich für ein Jahr in die Odenwaldschule bei Heppenheim. Anschließend besuchte ich die Frauenlobschule in Mainz. Am 9.3.1954 machte ich das Abitur. Nach bestandener Prüfung immatrikulierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Zuerst studierte ich ein Semester Jura und wechselte dann zur Medizin über. Vom Sommersemester 1955 bis einschließlich Wintersemester 1955/56 studierte ich in München, anschließend ging ich nach Bonn und am 29. Juli 1957 machte ich dort mein Physikum. Danach immatrikulierte ich mich wieder an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und befinde mich im 4. klinischen Semester.



